

# TRABECTEDINA

## Sarcoma de parts toves en estadiatges avançats

(Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)  
Data 26/06/2008

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Trabectedina

**Nom comercial:** Yondelis®

**Laboratori:** Pharma Mar

**Grup terapèutic:** Antineoplàsics, L01CX01

**Via d'administració:** perfusió intravenosa

**Tipus de dispensació:** Medicament d'Ús Hospitalari. No facturable actualment CatSalut.

**Via de registre:** Centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu				
YONDELIS® vial 0,25mg	C/ 1 unitat	CN:659927	PVP + IVA : 597,90€	PVL + IVA: 551,2 €
YONDELIS® vial 1mg	C/ 1 unitat	CN:659928	PVP + IVA : 2120,46€	PVL + IVA: 2073,8 €

### 4.- AREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 4.1 Mecanisme d'acció.

La trabectedina s'uneix al solc menor de l'ADN, fent que l'hèlix es doblegui cap al solc major. Aquesta unió a l'ADN desencadena una cascada d'aconteixements que afecten a varis factors de transcripció, proteïnes d'unió a l'ADN i vies de reparació de l'ADN, el que produeix una alteració del cicle cel·lular. S'ha demostrat que la trabectedina exerceix activitat antiproliferativa *in vitro* i *in vivo* contra un ampli rang d'estirps de cèl·lules tumorals humanes i tumors experimentals, incloses neoplàsies malignes com sarcoma, càncer de mama, càncer pulmonar no microcític, càncer d'ovari i melanoma.

#### 4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

##### EMEA/AEMPS

**Tractament de pacients amb sarcoma de teixits tous en estadiatge avançat en els que hagi fracassat el tractament amb antraciclins i ifosfamida, o bé que no siguin candidats a rebre aquests productes.** L'eficàcia es basa fonamentalment en dades de pacients amb liposarcoma o leiomiomasarcoma. 17 de setembre de 2007.

Aquest medicament s'ha autoritzat en "Circumstàncies especials". Aquesta modalitat d'aprovació significa que degut a la raresa de la malaltia no ha estat possible obtenir informació completa d'aquest medicament.

L'EMEA revisarà anualment la informació nova del medicament.

##### FDA

No aprovada.

#### 4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La dosi recomanada és de 1,5 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, administrats mitjançant perfusió intravenosa durant un període de 24 hores, amb un interval de tres setmanes entre cicles.

30 minuts abans de la seva administració, cal premedicar a tots els pacients amb 20 mg de dexametasona per via intravenosa, no només com a part de la profilaxis antiemètica, sinó també perquè sembla que produeix efectes hepatoprotectors. Si fos necessari, es poden administrar a més altres antiemètics.

Per a permetre el tractament es necessari que es compleixin els següents criteris:

- Recompte absolut de neutròfils (RAN)  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ .
- Recompte de plaquetes  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ .

- Bilirubina  $\leq$  límit superior de la normalitat (LSN).
- Fosfatasa alcalina  $\leq$  2,5 LSN (si l'elevació pogués ser d'origen ossi, s'han de considerar els isoenzims hepàtiques 5-nucleotidasa o GGT).
- Albúmina  $\geq$  25 g/l .
- Alanina aminotransferasa (ALT) i aspartat aminotransferasa (AST)  $\leq$  2,5 x LSN.
- Aclaramient de creatinina  $\geq$  30 ml/min.
- Creatina fosfoquinasa (CPK)  $\leq$  2,5 LSN.
- Hemoglobina  $\geq$  9 g/dl.

Abans de repetir el tractament, han de complir-se aquests mateixos criteris. En cas contrari, el tractament ha de retardar-se durant un període màxim de 3 setmanes fins que es compleixin els criteris.

#### Ajustament de la dosi durant el tractament

Abans de repetir el tractament, els pacients han de complir els criteris basals definits anteriorment. En cas que es produeixi algun dels següents esdeveniments en qualsevol moment entre els cicles, la dosi haurà de reduir-se a 1,2 mg/m<sup>2</sup> per als cicles següents.

- Neutropènia  $<$  500/mm<sup>3</sup> de durada superior a 5 dies o associada amb febre o infecció
- Trombocitopènia  $<$  25.000/mm<sup>3</sup>
- Increment dels valors de bilirubina  $>$  LSN i/o fosfatasa alcalina  $>$  2,5 x LSN
- Increment dels nivells de aminotransferasas (AST o ALT)  $>$  2,5 x LSN que no s'hagi recuperat en el dia 21
- Qualsevol altre efecte advers de grau 3 o 4 (com nàusees, vòmits, cansament)

Quan una dosi s'hagi reduït per toxicitat, no es recomana realitzar un escalat de dosi en els cicles següents. Si alguna d'aquestes toxicitats reapareix en els cicles posteriors en un pacient que mostri un benefici clínic, la dosi podria reduir-se fins a 1 mg/m<sup>2</sup>. En cas que fora necessari seguir reduint la dosi, ha de considerar-se la suspensió del tractament

#### Durada del tractament

En els assajos clínics no va haver límits predefinits en el nombre de cicles administrats. El tractament va continuar mentre va persistir el benefici clínic. La trabectedina s'ha administrat durant 6 o més cicles a 168 de 569 (29,5 %) pacients tractats amb la dosi i la pauta proposades. Aquest règim s'ha utilitzat fins a 38 cicles. No s'han observat toxicitats acumulades en pacients als quals se'ls van administrar múltiples cicles.

##### ▪ **Insuficiència renal**

No s'han realitzat assajos en pacients amb insuficiència renal greu (aclaramient de creatinina  $<$  30 mL/min) i, per tant, no ha d'utilitzar-se en aquesta població de pacients. Considerant les característiques farmacocinètiques de la trabectedina, no es recomana realitzar ajustaments de dosis en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada.

##### ▪ **Insuficiència hepàtica**

No s'han realitzat assajos amb el règim proposat en pacients amb disfunció hepàtica. Per tant, no es disposa de dades per recomanar una dosi d'inici menor en pacients amb insuficiència hepàtica. No obstant, s'aconsella adoptar precaucions especials, i pot ser necessari ajustar la dosi en aquests pacients, ja que és probable que s'incrementi l'exposició sistèmica, el que podria augmentar el risc d'hepatotoxicitat. Els pacients amb nivells elevats de bilirubina no s'han de tractar amb tabectedina.

##### ▪ **Pacients d'edat avançada**

No s'han realitzat assajos específics en pacients ancians. En general, el 20 % dels 1164 pacients de l'anàlisi de seguretat integrat tenia més de 65 anys d'edat. En aquesta població de pacients, no s'observaren diferències rellevants en el perfil de seguretat. Per tant, no es recomana ajustar la dosi en funció únicament de criteris d'edat de forma rutinària.

##### ▪ **Pacients pediàtrics**

La seguretat i eficàcia de la utilització de trabectedina en pacients pediàtrics ho s'ha establert encara. Per tant, aquest medicament no s'ha d'usar en nens ni adolescents fins que no es disposin de més dades.

#### Forma de preparació

Cada vial d'0,25mg de trabectedina es reconstitueix amb 5mL d'API, i cada vial d'1mg amb 20mL d'API. La solució obtinguda posseeix una concentració de 0,05 mg/ml. Caldrà diluir amb  $\geq 500\text{mL}$  SF o SG5% si s'administra per via central. Si s'administra per via perifèrica caldrà diluir amb  $\geq 1000\text{mL}$  SF o SG5%.

#### Forma d'administració

Es recomana l'administració a través d'una via central.

Pot administrar-se de forma ambulatoria utilitzant un infusor portàtil. En l'assaig clínic més ampli realitzat fins la data, els 260 pacients tractats amb dos dosis i pautes diferents van rebre el tractament de manera ambulatoria.

No s'han observat incompatibilitats amb bosses i tubs de policlorur de vinil (PVC) i polietilè (PE) ni amb els sistemes d'accés vasculars implantables de titani.

S'ha realitzat un estudi de compatibilitat amb infusors Baxter® portàtils (model LV10), utilitzant un volum final d'ompliment de 250mL, una velocitat d'infusió de 10mL/h i una duració de la infusió de 24 hores. Les dosis assajades de trabectedina van ser de 0,9-1,5mg/m<sup>2</sup>. En aquest estudi es va determinar l'adsorció i la degradació de la solució de trabectedina en els infusors. El total de la trabectedina adsorbida en les dues dosis assajades va ser inferior a 1%. S'han detectat tres components que es desconeixen, també presents en les bosses que contenen sèrum fisiològic.

#### **4.4 Farmacocinètica.**

L'exposició sistèmica després d'una administració en forma de perfusió intravenosa a velocitat constant durant 24 hores és proporcional a la dosi administrada en un rang de dosi de fins a 1,8 mg/m<sup>2</sup>, inclosa. El perfil farmacocinètic de la trabectedina és d'acord amb un model de distribució multicompartmental.

Presenta un volum aparent de distribució elevat, una unió elevada a proteïnes plasmàtiques i tisulars (el 94%-98% de la trabectedina en plasma està unida a proteïnes). El volum de distribució en equilibri de la trabectedina en humans supera el valor de 5.000 L.

El metabolisme es realitza a través de l'isoenzim P450 3A4 del citocrom P450. Altres enzims del P450 poden contribuir al metabolisme. La trabectedina no indueix ni inhibeix els principals enzims del citocrom P450.

L'eliminació renal de la trabectedina inalterada en humans és baixa (menys del 1%). La semivida terminal és llarga (valor en la població de la fase d'eliminació terminal: 180 h). Després de l'administració d'una dosi de trabectedina marcada radioactivament a pacients amb càncer, la mitjana de la recuperació de la radioactivitat total en femta (SD) es del 58% (17%) i la mitjana de la recuperació en orina (SD) és del 5,8% (1,73%).

#### **4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital/mercat.**

Característiques comparades amb altres esquemes de tractament similars		
Nom	Trabectedina	Gemcitabina + docetaxel
Posologia	1,5 mg/m <sup>2</sup>	900mg/m <sup>2</sup> d1,8+ 100mg/m <sup>2</sup> d8
Periodicitat	c/21 dies	c/21 dies
Característiques diferencials	Toxicitat grau 3 o 4: trombocitopènia (11%), fatiga (5%).	Toxicitat grau 3 o 4: trombocitopènia (40%), fatiga (16%).
	Administració: ingressat/ambulatori (bomba portàtil)	Administració: ambulatori
	Cost: Alt	Tramitació com a ús compassiu. Cost: Moderat

**5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.**
**5.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació sol·licitada**
**5.1.1 A Randomized, Multicenter, Open-Label Study of YONDELIS, ET-743 (Ecteinascidin) Administered by Two Different Schedules (Weekly for 3 of 4 Weeks vs. q3 Weeks) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma Following Treatment With an Anthracycline and Ifosfamide**

L'objectiu primari inicial era l'estimació del benefici clínic mesurat amb resposta completa, resposta parcial i malaltia estable als 24 mesos. Les dades preliminars es van presentar durant una presentació oral en el 2004 en el congrés American Society of Clinical Oncology (ASCO). Aquestes dades preliminars en 80 pacients van suggerir que el règim en perfusió de 24 hores cada 3 setmanes era més eficaç que en perfusió de 3 hores 3 setmanes en un cicle de 4 setmanes. Això va dur a l'extensió de l'estudi augmentant la mostra de pacients per a permetre una formal comparació entre els dos règims, canviant l'objectiu primari a temps a la progressió tumoral o mort per progressió tumoral. Es va permetre canviar d'esquema de tractament assignat als pacients si hi havia progressió de la malaltia. Els objectius secundaris van ser la taxa resposta global, la durada resposta, la supervivència lliure de progressió i la supervivència global, la seguretat i estimar la farmacocinètica de la trabectedina.

**Assaig pivotal ET743-STS-201**

Núm pacients reclutats: 288  
 Núm pacients randomitzats: 266 (134 vs 132)  
 Fase II estudi randomitzat, obert, multicèntric.  
 Esquema 1: 0,58mg/m<sup>2</sup> perf. Iv 3h d1,8,15 de cada 28 dies  
 Esquema 2: 1,5mg/m<sup>2</sup> perf iv 24h d1 cada 21 dies  
 Criteris d'inclusió: Pacients amb **liposarcoma o leiomiosarcoma** metastàtic o localment avançat, en que la malaltia ha progressat o recidivat després del tractament amb antraciclins i ifosfamida, edat major a 18 anys, almenys amb 1 lesió del tumor mesurable, funció de la medul·la òssia, hepàtica i renal normal, ECOG 0 o 1.  
 Criteris d'exclusió:  
 Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció a tractar (ITT)  
 Pèrdues: 13

Paràmetres d'eficàcia	d1,8,15 de cada 28 dies	d1 cada 21 dies	LR* (p-value) HR*(p-value)
<b>Objectiu primari:</b> <i>Temps a la progressió tumoral o mort per progressió tumoral</i> -Número d'events, n (%) -Mediana, mesos (IC 95%) -No PD als 3 mesos, % (IC 95%) -No PD als 6 mesos, % (IC 95%)	102 (76,1) 2,3 (2,0-3,5) 45,1 (36,3-53,9) 27,3 (19,0-35,6)	104 (76,5) 3,7 (2,1-5,4) 53,4% (44,6-62,2) 37,2% (28,4-46,0)	LR: 4.698 (p=0.0302)** HR: 0.734 (p=0.0320)
<b>Objectiu secundari:</b> -Mediana supervivència lliure de progressió, mesos (IC 95%) -Supervivència lliure de progressió 3 mesos, % (IC 95%) -Supervivència lliure de progressió 6 mesos, % (IC 95%) -Supervivència lliure de progressió 12 mesos, % (IC 95%) -Mediana supervivència global, mesos (IC 95%) -Supervivència global 6 mesos, % (IC 95%) -Supervivència global 12 mesos, % (IC 95%) -Supervivència global 24 mesos, % (IC 95%)	2,1 (1,9-3,4) 45,1 (35,2-55,0) 26,9 (17,6-36,2) 5,2 (0-11,6) 11,8 (8,9-14,9) 74,8 (65,9-83,7) 49,4 (37,9-60,9) -	3,5 (2,0-4,5) 50,2 (40,3-60,1) 34,6 (24,5-44,7) 11,5 (2,8-20,2) 16,7 (12,2-nr) 81,2 (73,4-89,0) 61,6 (50,5-72,6) -	LR: (p=0.2438)       LR: (p=0.2132)
<b>Resposta % (n)</b> -resposta parcial (RP) -estabilització malaltia (EM) -progressió -no avaluable -RP+EM	0,7% (1) 34,3% (46) 39,6% (53) 25,4% (34) 35,1% (47)	3% (4) 41,7% (55) 31,8% (42) 23,5% (31) 44,7% (59)	

\*Log rank i HR cada 3wk 24-h vs. qwk 3-h grup. \*\* The level of significance (log-rank) to be reached for 206 events after alpha spending adjustment was =0.0340.

**Validesa interna:**

La distribució dels pacients respecte a les característiques demogràfiques eren similars en els dos grups. Els factors pronòstics més importants eren equilibrats en els 2 grups: edat, ECOG performance status (PS score of 0 or 1), histologia (liposarcoma o leiomiosarcoma), la qualitat

histopatològica del tumor, la presència de metàstasis al fetge, massa bulky i temps del diagnòstic a tractament.

L'anàlisi intern va demostrar que la mediana del temps fins a la progressió tumoral va ser de 2,3 mesos (IC 95%, 2,0-3,5 mesos) en el grup de perfusió en 3 hores i 3,7 mesos (IC 95%, 2,1-5,4 mesos) en el grup de perfusió cada 24 hores (log-rank p=0.0382), amb el que representa diferències clínicament significatives.

Hi ha varies deficiències metodològiques que podrien alterar la valoració de l'eficàcia de trabectedina. Els aspectes crucials inclou el temps i l'accés al patrocinador a realitzar l'esmena al protocol i que va portar a realitzar un canvi a l'objectiu primari de l'estudi.

Tradicionalment, la taxa de resposta objectiva tumoral s'utilitza per determinar l'eficàcia en agents antineoplàsics en fase II. No obstant, es reconeix que aquesta no és una idea mesurable d'eficàcia per agents citoreductors, especialment quan s'investiga en segona i tercera línia de tractament i en tumors com és el sarcoma de teixits tous, en que s'utilitza quimioteràpia intensiva. En pacients amb sarcoma de teixit tou, la prolongació de la supervivència és més important com objectiu pels pacients i pot, no estar correlacionat amb resposta tumoral. S'ha demostrat en 2000 pacients amb sarcoma de teixit tou en 7 assajos amb agents amb primera línia de tractament. Per tant, es suggereix que el temps a la progressió i la supervivència global poden ser mesures més apropiades en aquest context.

#### Validesa externa:

El tractament de sarcoma de parts toves depèn del tipus, tamany i localització de la massa tumoral. La quimioteràpia s'ha de considerar en pacients amb d'alt grau de sarcoma i en el tractament metastàtic o no resecable. Les guidelines no recomanen un sol agent quimioteràpic en aquest tipus de patologia. La doxorubicina amb o sense ifosfamida és d'elecció a Europa. La doxorubicina i la ifosfamida són dels primers agents descrits amb activitat en el sarcoma de parts toves i utilitzat, la taxa de resposta d'aquests en monoteràpia són del 10-30% en pacients no tractats. Després de recaure a la primera línia de tractament amb doxorubicina i ifosfamida, la resposta a una segona línia de tractament és baixa. Altres agents quimioteràpics amb activitat en sarcoma de parts toves són: epirubicina, gemcitabina, dacarbazina, doxorubicina liposomal i docetaxel, la taxa de resposta en la majoria d'aquets agents com a primera línia de tractament és <20%.

A més, cal considerar, altres factors com la duració d'aquests tractaments limitat per les toxicitat acumulatives com en el cas de la doxorubicina.

#### **5.1.2 Altres estudis**

Es disposen de dades addicionals d'eficàcia procedents de 3 assajos de fase II no controlats (de braç únic) ET-B-005-98, ET-B-008-98 i ET-B-017-99. Aquests estudis inclouen pacients amb sarcoma de parts toves, amb malaltia mesurable, WHO performance status <2, amb funció hematològica, hepàtica i renal normal. La trabectedina s'administra amb un règim de perfusió intravenosa de 24 hores cada 21 dies, la població de pacients va ser similar en els tres estudis (pacients amb sarcoma de parts toves després de fracàs a la quimioteràpia anterior), encara que en l'estudi 017, la progressió tumoral no era un requisit per la inclusió. Es va realitzar l'avaluació a les 6 setmanes. L'objectiu primari era la taxa resposta objectiva segons criteris WHO. En l'anàlisi es va excloure els pacients amb GIST i sarcoma d'Ewing (6 pacients).

	ET-B-005-98 (Grup A)	ET-B-005-98 (Grup C)	ET-B-008-98 (Grup 1)	ET-B-008-98 (Grup 1)	ET-B-017-99 (Grup 2)	Total (pool)
<i>n</i>	44	55	23	27	34	183
Taxa resposta objectiva (%)	9,1 (2,5-21,7)	10,9 (4,1-22,3)	0 (0-14,8)	3,7 (0,9-19,0)	8,8 (1,9-23,7)	7,7 (4,3-12,5)
<i>Temps a la progressió tumoral</i>						
-Mediana, mesos (IC 95%)	3,1 (2,0-3,9)	2,9 (1,8-4,6)	1,9 (1,5-3,9)	2,2 (1,3-5,0)	1,6 (1,3-3,5)	2,7 (1,7-3,5)
-No PD als 3 mesos, % (IC 95%)	52,6 (36,8-68,5)	49,7 (36,3-63,1)	47,6 (26,1-69,2)	44,4 (25,7-63,2)	34,6 (18,0-51,3)	46,5 (39,-53,9)
-No PD als 6 mesos, % (IC 95%)	20,5 (7,4-33,5)	23,7 (11,5-36,0)	26,5 (6,9-46,0)	25,9 (9,4-42,5)	16,2 (2,5-29,8)	22,4 (15,9-28,8)
<i>Supervivència lliure de progressió (SLP)</i>						
-Mediana SLP, mesos (IC 95%)	2,6 (1,4-3,7)	2,9 (1,8-4,6)	1,9 (1,5-3,9)	2,2 (1,3-5,0)	1,6 (1,3-2,8)	2,3 (1,6-3,2)
-SLP > 3 mesos, % (IC 95%)	45,5 (30,7-60,2)	49,7 (36,3-63,1)	41,4 (20,8-62,0)	44,4 (25,7-63,2)	33,8 (17,6-50,0)	44,0 (36,8-51,3)
-SLP > 6 mesos, % (IC 95%)	17,7 (6,2-29,1)	23,7 (11,5-36,0)	23,0 (5,4-40,7)	25,9 (9,4-42,5)	17,6 (4,2-30,9)	21,5 (15,3-27,7)
<i>Supervivència global (SG)</i>						
-Mediana SG, mesos (IC 95%)	8,7 (5,5-11,7)	13,9 (8,9-19,4)	12,9 (6,9-26,6)	10,7 (4,2-17,2)	12,6 (8,1-24,2)	10,3 (8,7-13,9)
-SG 12 mesos, % (IC 95%)	34,1 (20,1-48,1)	53,8 (40,5-67,1)	52,2 (31,8-72,6)	42,4 (23,1-61,6)	55,9 (39,2-72,6)	47,5 (40,2-54,8)

SG 24 mesos, % ( IC 95%)	18,2 (6,2-29,6)	32,5 (19,8-45,2)	39,1 (19,2-59,1)	25,4 (8,1-42,7)	35,3 (19,2-51,4)	29,3 (22,6-36,0)
--------------------------	-----------------	------------------	------------------	-----------------	------------------	------------------

005-A: primera cohort o pacients amb STS de l'estudi ET-B-005-98. 005-C: segona cohort o pacients pretractats de STS de l'estudi ET-B-005-98. 008(1): moderadament pretractats pacients amb STS ( $\leq 2$  agents monoteràpia o un règim amb combinació de l'estudi ET-B-008-98. 008(2): extensament pretractats pacients amb STS ( $\geq 3$  diferents agents monoteràpia o  $>1$  règim amb combinació, o una combinació i un o més agents amb monoteràpia) en l'estudi ET-B-008-98. Al final d'aquests tres estudis en fase II hi havia un total de 189 pacients, en l'anàlisi es van excloure sis pacients: 4 amb GIST en l'estudi ET-B-008-98 estudi (3 en el braç 008(1) i 1 en el braç 008(2)), i 2 pacients amb sarcoma d'Ewing de l'estudi ET-B-017-99.

Els resultats d'aquests estudis en pacients prèviament tractats, amb sarcoma de teixit tou, demostra que trabectedina pot induir el control tumoral en aproximadament el 50% dels pacients i s'associa amb una mediana de supervivència global d'aproximadament de 10,3 mesos.

## 5.2. Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

Com ja s'ha indicat no hi ha un estàndard de tractament en malalta que han recaigut a la primera línia de tractament amb doxorubicina i ifosfamida i en general es pot indicar que la resposta a una segona línia de tractament és baixa. Altres agents quimioteràpics amb activitat en sarcoma de parts toves són: epirubicina, gemcitabina, dacarbazina, doxorubicina liposomal. A continuació es detalla un dels estudis que analitza la comparació de gemcitabina vs gemcitabina+docetaxel com un dels possibles comparadors indirectes en vers trabectedina.

### 5.2.1. Gemcitabina i docetaxel

#### Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaborati *JClin Oncol 2007;19:2755-64*

Núm pacients randomitzats: 122 (49 vs 73)  
 Fase II estudi randomitzat, obert, multicèntric.  
 Esquema 1: Gemcitabina 1200mg/m<sup>2</sup> d1,8 c/21 dies  
 Esquema 2: Gemcitabina 900mg/m<sup>2</sup> d1,8 + docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> d8 c/21 dies  
 Criteris d'inclusió: diagnòstic de **sarcoma de teixit tou** (excloent GIST i sarcoma de Kaposi), edat  $>10$  anys, progressió o recurrència amb examen o estudi d'imatges, amb 0 o 3 tractaments previs amb quimioteràpia, medible a través criteris RECIST, ECOG  $\leq 2$ , neuropatia perifèrica grau  $\leq 1$  segons NCTI CTCAE, sense tractament amb quimioteràpia ni radioteràpia 3 setmanes abans, recompte de neutròfils  $\geq 1000$ /mL; hemoglobina  $\geq 8$  g/dL; recompte de plaquetes  $\geq 100000$ /mL; bilirubina total  $\leq$  LSN; ALT o AST  $\leq 5 * LSN$ ; creatinina sèrica  $\leq 2.0$  mg/dL.  
 Criteris d'exclusió: infecció no controlada o activa, s'exclouen pacients amb quimioteràpia prèvia amb gemcitabina i docetaxel, metastasis a nivell SNC no controlable.  
 Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció a tractar (ITT)  
 Pèrdues: 0

Paràmetres d'eficàcia	Gemcitabina n= 49	Gemcitabina - docetaxel n =73	Probabilitat gemcitabina- docetaxel superior
<b>Objectiu primari:</b>			
- Resposta completa, n (%)	0	2 (3)	
- Resposta parcial, n (%)	4 (8)	10 (14)	
- Estabilitat $\geq 24$ , n (%)	9 (18)	11 (15)	
- Estabilitat $< 24$ , n (%)	17 (35)	28 (38)	
- Progressió	18 (37)	18 (25)	
- No avaluable	1 (2)	3 (4)	
<b>Objectiu secundari:</b>			
- Mediana supervivència lliure de progressió, mesos	3.0	6.2	0.98
- Mediana supervivència global, mesos	11.5	17.9	0.97

La mediana del nombre de tractaments previs rebuts dels pacients va ser de 1 (mitjana 1.1).

La histologia de STS en el braç de la gemcitabina va ser de leiomioma 18%, liposarcoma d'un 25%, en el braç gemcitabina-docetaxel leiomioma 40% i liposarcoma 11%.

La supervivència global i la supervivència lliure de progressió va ser superior amb gemcitabina-docetaxel vs gemcitabina sola (17,9 vs 11,5 i 6,2 vs 3,0 mesos, respectivament). El 26% dels pacients que van rebre gemcitabina i el 46% dels pacients amb gemcitabina-docetaxel van requerir almenys una reducció de dosis per toxicitat. La mitjana de cicles administrats va ser de 4 en els dos braços. Els pacients van desenvolupar trombocitopènia grau 3 i 4 en un 35% en el

braç de la gemcitabina i un 40% en el braç del docetaxel, neutropènia grau 3 i 4 en un 28% braç gemcitabina i un 16% en el braç gemcitabina-docetaxel.

Aquest estudi van confirmar la resposta de l'esquema gemcitabina-docetaxel en el leiomioma, tal com es confirma en anteriors estudis.

#### 5.4. Avaluació de fonts secundàries

##### 5.4.1 Guies de Pràctica Clínica

##### NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma (v2.2008)

Segons NCCN "trabectedina ha demostrat resposta objectiva en assajos en fase II en pacients en progressió amb sarcoma de teixit tou que han estat refractaris a quimioteràpia. NCT00210665 és un estudi obert, d'una sola branca, que permet l'accés al tractament amb trabectedina en pacients recurrents a sarcoma de teixit tou i que no s'espera un benefici amb els tractaments disponibles actualment".

##### 5.4.2 Avaluacions prèvies per organismes independents:

**London Cancer New Drugs Group:** consideren que falten més d'estudis: assajos clínics comparatius amb fàrmacs utilitzats amb primera línia de tractament, assajos clínics amb combinació amb antraciclins.

Comenten, a més, si els subgrups de pacients que tenen restriccions d'ús d'antraciclins (per trastorns cardíacs) i d'ifosfamida (per alteracions renals o amb alt risc d'encefalopatia) poden considerar-se com a candidats a la utilització de trabectedina.

#### 6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

##### 6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la freqüència o gravetat)

En la base de dades integrada dels estudis realitzats en STS, entre un 49% i 57% dels pacients van experimentar reaccions adverses de grau 3 i 4, dos tercers parts es van considerar relacionades amb el fàrmac estudiat. Les reaccions adverses principals dels 3 estudis van ser nàusea, fatiga, vòmits i estrenyiment. Les reaccions adverses més freqüents de grau 3 i 4 foren neutropènia, elevació de les transaminases, nàusea, fatiga, astènia, vòmit i trombocitopènia.

<b>Reaccions adverses grau 3 o 4 en ≥ 1% dels pacients en cada grup de tractament (Base de dades de seguretat integrada)</b>					
	q3w 24h (n= 368)	ET-B-008 (n= 143)	qw 3h (n=302 )	q3w 3h (n= 205)	Total (n= 1018)
<i>Pacients &gt; 1 EA grau 3 o 4</i>	137 (37)	43 (30)	109 (36)	84 (41)	373 (37)
<i>Trastorns gastrointestinal</i>	29 (8)	18 (15)	22 (7)	11 (5)	80 (8)
<i>Nàusees</i>	21 (6)	12 (8)	13 (4)	5 (2)	51 (5)
<i>Vòmits</i>	16 (4)	11 (8)	11 (4)	7 (3)	45 (4)
<i>Dolor abdominal</i>	4 (1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	5 (<1)
<i>Trastorns generals i dolor lloc administració</i>	24 (7)	19 (13)	24 (8)	21 (10)	88 (9)
<i>Fatiga</i>	20 (5)	18 (13)	14 (5)	15 (7)	67 (7)
<i>Astènia</i>	3 (1)	0 (0)	4 (1)	7 (3)	14 (1)
<i>Laboratori</i>	57 (15)	2 (1)	46 (15)	44 (21)	140 (15)
<i>ALT incrementat</i>	43 (12)	0 (0)	24 (8)	39 (19)	106 (10)
<i>AST incrementat</i>	29 (8)	1 (1)	7 (2)	6 (3)	43 (4)
<i>Disminució recompte neutròfils</i>	8 (2)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	11 (1)
<i>Increment transaminases</i>	3 (1)	1 (1)	4 (1)	1 (<1)	9 (1)
<i>Incrementat CPK sanguini</i>	2 (1)	0 (0)	7 (2)	1 (<1)	10 (1)
<i>Trastorns sang i sistema limfàtic</i>	49 (13)	18 (10)	26 (9)	28 (12)	118 (11)
<i>Neutropènia</i>	45 (12)	5 (3)	19 (6)	17 (8)	86 (8)
<i>Trombocitopènia</i>	11 (11)	5 (3)	5 (2)	5 (2)	26 (3)
<i>Febre neutropènica</i>	2 (2)	9 (6)	1 (<1)	5 (2)	17 (2)
<i>Anèmia</i>	1 (<1)	2 (1)	7 (2)	0 (0)	10 (1)
<i>Trastorns sistema respiratori</i>	11 (3)	0 (0)	4 (1)	4 (2)	19 (2)
<i>Dispnea</i>	8 (2)	0 (0)	4 (1)	3 (1)	15 (1)
<i>Infecions</i>	6 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (<1)	8 (1)
<i>Trastorn teixit connectiu</i>	4 (1)	3 (2)	3 (1)	4 (2)	14 (1)
<i>Rabdomiòlisi</i>	0 (0)	3 (2)	0 (0)	2 (1)	5 (<1)

## 6.2. Precaucions d'ús en situacions especials.

**Insuficiència hepàtica:** Els pacients amb hepatopaties clínicament rellevants, com hepatitis crònica activa, cal que es sotmetin a una monitorització estreta, em cas necessari caldrà un ajust de dosi. Els pacients amb nivells elevats de bilirubina no han de ser tractats amb trabectedina.

**Insuficiència renal:** L'aclariment de creatinina cal monitoritzar-se abans i durant el tractament. No es s'ha d'administrar en pacients amb un aclariment de creatinina < 30 mL/min.

**Neutropènia i trombocitopènia:** Cal realitzar hemogrames complets, que inclouen la fórmula leucocitària i recompte de plaquetes abans d'iniciar el tractament (moment basal) cada setmana durant els dos primers cicles de tractament i posteriorment, almenys una vegada entre cicles.

**Nàusees i vòmits:** Tots els pacients han de rebre tractament profilàctic antiemètic que inclogui dexametasona.

**Rabdomiòlisis i elevacions greus de la CPK (> 10 x LSN):** No s'ha d'utilitzar trabectedina en pacients amb CPK > 2,5 LSN.

**Anomalies en les proves de la funció hepàtica (PFH):** En la majoria dels pacients s'han notificat increments aguts reversibles dels nivells d'aspartat aminotransferasa (AST) i alanina aminotransferasa (ALT). Els pacients amb increments dels nivells d' AST, ALT i fosfatasa alcalina entre cicles poden necessitar una reducció de la dosi.

**Reaccions en el punt d' injecció:** És molt recomanable que l'administració es realitzi a través d'una via venosa central. Quan s'administra la trabectedina a través d'una via perifèrica pot presentar una reacció potencialment greu en el lloc d'injecció.

## 6.3. Contraindicacions

Infecció concurrent greu o no controlada.

Lactància.

Tractament combinat amb la vacuna de la febre groga.

## 6.4. Interaccions farmacològiques

No s'han realitzat estudis d'interaccions in vivo. La trabectedina es metabolitza principalment a través del CYP3A4, la coadministració de substàncies que inhibeixin aquesta isoenzima, tals com ketoconazol, fluconazol, ritonavir o claritromicina, podria disminuir el metabolisme i incrementar les concentracions de trabectedina. També la coadministració amb inductors potents d'aquesta enzima (ex. rifampicina, fenobarbital, hipèric o herba de Sant Joan) pot disminuir l'exposició sistèmica a la trabectedina.

Les dades preclíniques han demostrat que la trabectedina és un substrat de la P-gp. L'administració concomitant d'inhibidors de la Pgp, per exemple ciclosporina i verapamil, poden alterar la distribució de la trabectedina i/o la seva eliminació.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental

Comparació de costos del tractament avaluat enfront a d'altres alternatives		
	Esquema de tractament	
	Trabectedina	Gemcitabina + Docetaxel
Cost per cicle (1,7 SC)	5.250€	1.510,4€
Cost de tractament (Núm de cicles segons mediana de supervivència lliure de progressió). *	26.250€	13.593,6€
Cost incremental diferencial (€)	12.656,4	-

\* Mediana supervivència lliure de progressió, mesos de 3,5 i de 6,2 mesos en trabectedina i gemcitabina-docetaxel respectivament.

## **9.- BIBLIOGRAFIA.**

1. Ficha técnica Yondelis®. Pharma Mar, S.A. Setembre 2007
2. Scientific discusión. EMEA/H-C-773/II/08, 2007.
3. Morgan JA, Le Cesne A, Chawa S, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (A) and ifosfamide (I) [abstract no 10060]. Plus poster presented at the 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2007 Jun 1-5; Chicago (IL).
4. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (8):1480-90.
5. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (3):576-84.
6. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5):890-9.
7. Carter N, Keam S. Trabectedin. A Review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2007; 67 (15): 2257-76.
8. Schöffski P, Wolter P, Clement P, et al. Evaluation of trabectedin (ET-743) in advanced soft tissue sarcoma. *Future Oncology* 2007; 3 (4): 381-392.
9. Garcia JL. Compatibility and stability of ET-743 solutions with infusion system (Infusor Baxter LV-10). Pharma Mar 2005.
10. Maki RG, Wathen R, Venkatraman E, et al. Randomized Phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaborati. *J Clin Oncol* 2007;19:2755-64
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma (v2.2008).
12. London Cancer New Drugs Group. Trabectedin for advanced or metastatic soft tissue sarcoma.—APC/DTC Briefing. UK Medicines Information 2008.